



Peter Maximilian Heil

Abteilung für Immundermatologie und infektiöse Hautkrankheiten, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien und Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases (Vienna CeRUD), Wien, Österreich

## Autoinflammation in der Dermatologie

### Einführung und Pathogenese

Autoinflammatorische Syndrome sind seltene – meist monogenetisch bedingte – entzündliche Überreaktionen des angeborenen Immunsystems ohne spezifisches Antigen als Zielstruktur (Autoimmunerkrankungen hingegen sind Überreaktionen des erworbenen Immunsystems, also T- und B-Zellen, meistens ohne bekannten monogenetischen Hintergrund und mit einem definierten Antigen als Zielstruktur der autoreaktiven T- und B-Zellen). Da es sich bei den autoinflammatorischen Syndromen im Regelfall (Ausnahmen s. unten) um genetische Erkrankungen handelt, ist der Krankheitsbeginn typischerweise früh, meist in den ersten Lebensmonaten und Lebensjahren zu finden. Zunächst waren im engeren Sinne nur jene Erkrankungen als autoinflammatorisch bezeichnet worden, welche monogenetisch und intermittierend sind (z. B. CAPS). Ergänzend wurden dann auch Erkrankungen als autoinflammatorisch bezeichnet, die einerseits zwar genetisch, aber nicht intermittierend sind (z. B. PAPA-Syndrom), andererseits zwar intermittierend, aber (bis dato) ohne erkannten Gendefekt blieben (z. B. Morbus Still). Mittlerweile erkennt man, dass selbst Erkrankungen wie der Typ-1-Diabetes oder die Atherosklerose einen autoinflammatorischen Teilaspekt haben.

Bei den autoinflammatorischen Syndromen kommt es zu einer unregelmäßigen Überproduktion von Interleukin 1 $\beta$  durch vor allem Monozyten und Makrophagen. Ein häufig verwendetes, jedoch ein wenig irreführendes Synonym ist „periodische Fiebersyndrome“; irreführend

deshalb, weil es autoinflammatorische Syndrome gibt (s. unten), welche unbehandelt einen permanenten (nicht periodisch-intermittierenden) Verlauf zeigen.

### » Bei autoinflammatorischen Syndromen kommt es zu einer unregelmäßigen Überproduktion von Interleukin 1 $\beta$

Im Zentrum der Pathogenese autoinflammatorischer Erkrankungen steht meist das sog. *Inflammasom*. Diese zelluläre Proteinstruktur hat die physiologische Fähigkeit, gemeinsame Gefahrensi-

gnale von verschiedenen externen Liganden zu erkennen und so eine schnelle erste Entzündungsreaktion des angeborenen Immunsystems auszulösen, noch ehe das adaptive Immunsystem funktionsfähig geworden sein kann. Solche Gefahrensignale sind zum Beispiel bakterielle Spaltprodukte (Lipopolysaccharide), aber auch Harnsäure oder Asbest. Am Ende der Reaktionskette steht vor allem die Aktivierung der Caspase 1, welche das inaktive Pro-Interleukin 1 $\beta$  in das aktive Interleukin 1 $\beta$  überführt. Aufgrund dieser Eigenschaft der Mustererkennung wird das *Inflammasom* auch zu den PRR („pattern recognition receptors“) gezählt.



**Abb. 1 ▲** Vergleich klassische Urtikaria (a erhaben, mit Halo) und urtikarielle Läsionen bei Autoinflammation – CAPS/FCAS (b nahezu flach, ohne Halo). Dankenswerterweise zur Verfügung gestellt von Frau Oberärztin Dr. Christine Bangert

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 1** Urtikaria ≠ urtikariell [1]

	Urtikaria klassisch	Urtikariell Autoinflammation
Empfinden	Juckreiz	o.B./Brennen
Verteilung	Asymmetrisch	Symmetrisch
Kopfbeteiligung	Ja	Nein
Dauer	<24	Oft >24h
Angioödem	Ja	Nein
Systemsymptome	Weniger	Häufiger
Therapieansprechen	Klassisch	Untypisch
Histologie	Wenig Entzündung (gemischt)	Viel Entzündung (Neutrophile)

Bei den autoinflammatorischen Syndromen kommt es nun aufgrund meist genetisch bedingter Fehlfunktionen zu einer spontanen und unkontrollierten Aktivierung des Inflammasoms. Die gefürchtetste, potenziell lebensbedrohliche Langzeitfolge einer unbehandelten autoinflammatorischen Erkrankung ist die Amyloidose (Typ AA).

## Klinik

Klinisch lässt sich sagen, dass typische, den meisten autoinflammatorischen Syndromen gemeinsame Allgemeinsymptome wiederkehrende Fieberschübe, Gelenks-schmerzen und urtikarielle Exantheme sind. Treten solche Konstellationen bei Patienten auf, sollte dies Anlass dazu geben, ein autoinflammatorisches Syndrom in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen, insbesondere dann, wenn solche Episoden rezidivierend auftreten.

Urtikarielle Veränderungen im Rahmen einer autoinflammatorischen Erkrankung [1] unterscheiden sich bei sorgfältiger Betrachtung doch fassbar von einer klassischen Urtikaria (die Klinik der letzteren in Klammern angeführt, siehe dazu auch [Abb. 1](#) und [Tab. 1](#)): kein Juckreiz (Juckreiz), Brennen (kein Brennen), symmetrische Verteilung (asymmetrisch), Kopf selten beteiligt (Kopf oft beteiligt), Dauer länger als 24 h (kürzer als 24 h), keine begleitenden Angioödeme (oft begleitende Angioödeme), oft Systemsymptome (seltener Systemsymptome), keine Ansprechen auf Antihistaminika (gutes Ansprechen auf Antihistaminika) sowie histologisch ein deutliches meist neutrophiles Entzündungsinfiltrat (wenig Entzündungsinfiltrat).

Daneben gibt es für einzelne Syndrome relativ spezifische Symptome, welche nachfolgend beschrieben werden und in [Tab. 2](#) zusammengefasst sind.

Das am längsten bekannte autoinflammatorische Syndrom ist das familiäre Mittelmeerfieber (FMF). Seine Erstbeschreibung datiert auf das Jahr 1945 zurück, damals beschrieben als „benign paroxysmal peritonitis“; freilich war damals der autoinflammatorische Hintergrund noch nicht bekannt, der erst im Jahr 1997 bewiesen werden konnte. Die zugrunde liegende, meist autosomal-rezessive Mutation liegt im MEFV-Gen („online mendelian inheritance in man“ = OMIM: 249100), welche Anlass zu einem defekten Pyrin (=Marenostrin) gibt, welches seiner bremsenden Aufgabe in der Inflammasom-Aktivierung nur noch mangelhaft nachkommen kann und somit eine Aktivierung der Caspase 1 fördert, die subsequent zur Umwandlung vom inaktiven Pro-Interleukin 1 $\beta$  in das aktive Interleukin 1 $\beta$  führt. Eine autosomal-dominante Form wurde kürzlich beschrieben (OMIM 134610). Die Erkrankungsepisoden des FMF (meist alle 2 Wochen bis 6 Monate wiederkehrend) gehören zu den kürzesten im autoinflammatorischen Spektrum, nämlich meist nur 1–3 Tage. Dermatologisch bedeutsam ist das Auftreten von Rötungen und Schwellungen an den unteren Extremitäten, die Erysipelen zum Verwechseln ähnlich sehen können („Pseudoerysipiele“); ebenso treten zwei Formen der Vaskulitis, die Purpura Schönlein-Henoch sowie die systemische Panarteriitis nodosa, gehäuft auf. Nicht jede Verlaufsform eines FMF zeigt klinisch klar fassbare Episoden. Dies ist insbesondere deshalb

problematisch, weil sich so unbemerkt eine Amyloidose entwickeln kann.

## » Langzeitfolge einer unbehandelten autoinflammatorischen Erkrankung ist die Amyloidose

Beim Cryopyrin-assoziierten periodischen Syndrom (CAPS) steht eine autosomal-dominante Mutation des NLRP3-Gens im Mittelpunkt, welche zur spontanen Aktivierung des Inflammasoms führt und auch hier in einer Caspase-1-gesteuerten Überproduktion von Interleukin 1 $\beta$  mündet. Drei Erkrankungen können beim CAPS unterschieden werden: das „familial cold autoinflammatory syndrome“ (FCAS; OMIM: 120100), das Muckle-Wells-Syndrom (MWS; OMIM: 191900) und die schwerste Variante, die „neonatal onset multisystem inflammatory disease“ (NOMID; auch „chronic infantile neurological cutaneous articular [CINCA] syndrome“ genannt; OMIM: 607115). Klinische Charakteristika sind beim FCAS die namensgebende Kälteurtikaria sowie eine ausgeprägte Neigung zum Schwitzen, beim MWS die Innenohrschwerhörigkeit sowie beim NOMID/CINCA anstatt eines urtikariellen Exanthems eines mit makulopapulösem Charakter sowie rezidivierende aseptische Meningitiden (schwere neurologische Langzeitschäden) sowie degenerative Arthropathien. Allen drei Syndromen gemeinsam sind die Arthralgien (beim NOMID/CINCA schwer destruktierend) sowie eine Augenbeteiligung (Konjunktivitis bzw. Uveitis). Im Gegensatz zum sehr frühen Erkrankungsbeginn bei FCAS und NOMID/CINCA ist dieser beim MWS oft Jahre später, manchmal erst in der Adoleszenz. Die Dauer der Schübe ist bei den beiden erstgenannten kurz-periodisch (24–48 h), beim letztgenannten besteht ununterbrochen Krankheitsaktivität.

Beim „TNF-receptor-associated-periodic syndrome“ (TRAPS; Synonym: „familial hibernian fever“, da in Irland erstbeschrieben; OMIM: 142680) stehen die Folgen einer Mutation im Gen TNFRSF1A im Mittelpunkt, welches für den TNF-Rezeptor-Typ 1 kodiert. Die derzeitige Arbeitshypothese ist, dass der

fehlerhafte Rezeptor einerseits intrazellulär akkumuliert und so sekundär zu einer Stressreaktion und Inflammation-Aktivierung führt, andererseits weniger sezerniert wird und so nicht nur qualitativ, sondern auch quantitativ seiner Aufgabe des Abfangens von zirkulierendem TNF nicht mehr voll gerecht werden kann. Erkrankungsbeginn ist die Kindheit, die Erkrankungsintervalle sind relativ lange (7–28 Tage; zur Erinnerung: beim FMF nur 1–3 Tage) und gekennzeichnet durch *periorbitale Ödeme*, *Erytheme*, *schmerzhafte Faszitiden*, *Konjunktivitis* und *Abdominalschmerz*.

Bis dato keine zuverlässig detektierbare zugrunde liegende Mutation konnte bisher beim *Schnitzler-Syndrom* (SS) beschrieben werden (über eine „gain-of-function mutation“ im *NLRP3*-Gen bzw. einen myeloid-restringierten somatischen Mosaizismus (also eine Mutation nur in Granulozyten und Monozyten) wurde jedoch berichtet [2, 3]). Das SS hebt sich im autoinflammatorischen Spektrum dadurch hervor, dass der *Erkrankungsgipfel spät, um das 50. Lebensjahr*, liegt. Prominentester Begleitbefund

ist oft eine *monoklonale Gammopathie* (IgM) und Paraproteinämie; in 15 % der Fälle mündet dies in eine spätere *lymphoproliferative Erkrankung*, weshalb regelmäßige Kontrollen hier von besonderer Wichtigkeit sind.

Die systemische *juvenile idiopathische Arthritis* (*Morbus Still*; MS) der Pädiatrie sowie die „*adult-onset Still's disease*“ (AOSD) sind ebenfalls Erkrankungen, bei denen noch keine kausale Mutation eruiert werden konnte. In seiner klassischen Form sind die beiden Erkrankungen dermatologisch gekennzeichnet durch *lachsfarbene*, abendlich flüchtige *Exantheme*. Die Dauer der Allgemeinsymptome (Temperaturerhöhung, muskuloskeletale Schmerzen) ist beim MS sehr variabel, bei der AOSD 7–14 Tage (liegt also genau zwischen FMF und TRAPS). Laborchemisch ist ein exzessiv *erhöhtes Ferritin* oft wegweisend. Subtil typisch sind die Pharyngitis und die abendlichen Fieberspitzen bei der AOSD. Beim MS ist eine Arthritis obligat, bei der AOSD fakultativ. Beide Erkrankungen bergen ein erhöhtes

Risiko, ein Makrophagenaktivierungssyndrom zu entwickeln.

Bei den beiden autosomal-rezessiven Störungen des *Mevalonatkinase-Stoffwechsels* (beide Mutationen im *MVK*; OMIM: 260920), nämlich *Hyper-IgD-Syndrom* (HIDS) und *Mevalonat-Azidurie* (MVA) ist die Klinik (Beginn im 1. Lebensjahr, Schubdauer 3–7 Tage) aus dermatologischer Sicht dominiert von morbilliformen Exanthenen, enoralen Aphthen und (schmerzhaften) Lymphknotenschwellungen. Hinzu kommen beim HIDS Bauchschmerz, Erbrechen und Diarrhoe sowie bei der MVA Ataxie, Retardierung bis hin zum frühen Tod. Es gibt noch keine Enzymersatztherapie; weitere therapeutische Anmerkungen s. unten.

Neben den eben ausgeführten autoinflammatorischen Syndromen gibt es auch solche, bei denen Pusteln der dermatologische Leitbefund sind.

Zu diesen zählen Defekte an Rezeptorantagonisten: „*deficiency of interleukin-1 receptor antagonist*“ (DIRA) und „*deficiency of interleukin-36 receptor antagonist*“ (DITRA).

Hier steht eine Anzeige.

Beim DIRA (2009 erstbeschrieben; OMIM: 612852) ist das *IL1RN*-Gen mutiert und führt zu einer mangelnden Sekretion des IL1-Rezeptorantagonisten. Bereits ab den ersten Lebenswochen treten (ohne Fieber) kontinuierlich (nicht episodisch!) ein *pustulöses Exanthem*, Stomatitis, Nageldystrophie sowie Osteomyelitiden und Periostitiden auf.

Beim DITRA (OMIM: 614204) ist das *IL36N*-Gen mutiert und führt zur Störung des IL36-Rezeptorantagonisten. Es treten pustulöse Exantheme, hier jedoch von Fieber begleitet, auf (siehe dazu auch Literatur über *IL36N*-Mutationen bei pustulöser Psoriasis [4]).

Ein weiteres autoinflammatorisches Syndrom, bei dem eine pustulöse Klinik führend ist, ist das *PAPA-Syndrom* (*pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne*; OMIM: 604416), eine autosomal-dominante Erkrankung, deren Genese in einer *PSTPIP1*-Mutation (= CD2BP1) liegt. (Eine autosomal-rezessive Form wurde erst vor kurzem erstmals beschrieben: *PAPA-like-Syndrom*.) Dies führt zu einer gestörten Pyrin-Funktion im Inflammasom und damit zu einer unregelmäßigen Interleukin-1-Produktion. Die Klinik entspricht dem Akronym.

Erst kürzlich wurden zwei weitere Syndrome definiert und aufgrund Ihres Phänotyps dem autoinflammatorischen Spektrum zugeordnet – auch hier entspricht der Phänotyp den jeweiligen Akronymen. Zum einen handelt es sich um das *PASH-Syndrom* (*Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis*), zum anderen um das *PAPASH-Syndrom* (*pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis*). Bei beiden Syndromen konnte noch kein klarer Zusammenhang mit einer Mutation gefunden werden.

## Diagnose

Zur *Diagnose* einer autoinflammatorischen Erkrankung ist in allererster Linie eine *fundierte Kenntnis der klinischen Phänotypen* von herausragender Bedeutung bzw. überhaupt der Gedanke, dass es sich bei einer Kasuistik um ein solches Syndrom handeln könnte. Gestützt wird eine solche Verdachtsdiagnose dann durch (relativ unspezifische) *Laborpa-*

hautnah 2017 · 16:24–30 DOI 10.1007/s12326-016-0221-5

© Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

P. M. Heil

## Autoinflammation in der Dermatologie

### Zusammenfassung

Autoinflammatorische Syndrome sind seltene, meist monogenetisch bedingte Überreaktionen des angeborenen Immunsystems, im Speziellen von Monozyten und Makrophagen (dies ist ein Gegensatz zur Autoimmunität, bei der antigenspezifische Vertreter des erworbenen Immunsystems aktiv sind: T-Zellen, B-Zellen). Die Ursache liegt oft im sog. Inflammasom. Dies ist eine zelluläre Funktionseinheit aus verschiedenen Proteinen, deren physiologischer Zweck das Erkennen von Gefahrensignalen ist. Bei Mutationen autoinflammatorischer Syndrome kommt es zu einer spontanen Aktivierung des Inflammasoms mit überschießender IL-1- $\beta$ -Produktion. Erkrankungsbeginn ist meist die Kindheit, manchmal bereits neonatal, selten erst im Erwachsenenalter. Häufige gemeinsame Symptome sind wiederkehrende Fieberschübe, Gelenkschmerzen und urtikarielle Exantheme; letztere unterscheiden sich jedoch klar von der klassischen Urtikaria (z. B. weil mehr schmerzhaft anstatt juckend).

Daneben gibt es noch sehr spezifische Symptome, die wegweisend zu bestimmten Syndromen sind (z. B. Pseudoerysiptele beim familiären Mittelmeerfieber). Treten solche Konstellationen bei Patienten auf, sollte dies Anlass dazu geben, ein autoinflammatorisches Syndrom in die Differenzialdiagnose mit einzubeziehen. Hilfreiche Laborwerte sind erhöhte Blutsenkung und CRP, neutrophile Leukozytose und ein erhöhtes Serum-Amyloid-A. Beweisend ist meist nur die genetische Untersuchung bzw. eine eindeutige Klinik. Therapie der Wahl ist im Regelfall eine s. c. zu verabreichende Interleukin-1-Blockade (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept). Gefürchtete Langzeitfolge eines unbehandelten autoinflammatorischen Syndroms ist die Amyloidose (Herz, Niere).

### Schlüsselwörter

Autoinflammation · Inflammasom · Angeborenes Immunsystem · Serum Amyloid A · Fieber

## Autoinflammation in dermatology

### Abstract

Autoinflammatory syndromes are rare – often monogenic – overreactions of the inborn immune system, in particular of monocytes and macrophages (this is in contrast to autoimmunity as a deviation of the adaptive immune system, represented by antigen-specific T cells and B cells). In the pathogenic center of most autoinflammatory diseases is the so-called inflammasome; this is a cellular assembly of proteins dedicated to sensing danger signals. In the case of autoinflammation, mutations of inflammasome proteins result in spontaneous activation and subsequent overproduction of IL1- $\beta$ . Onset is during childhood; it sometimes occurs in neonates, but rarely in adults. Common symptoms are episodes of fever, arthralgias, and urticarial exanthemas; the latter can be clearly differentiated from classic urticaria (e. g., pain instead of itch). Apart from these common symptoms, there are

signs specific for certain autoinflammatory syndromes (e. g., pseudocellulitis in familial Mediterranean fever). Such constellations should raise suspicion of an autoinflammatory syndrome. Helpful laboratory values are elevated sedimentation rate and CRP, neutrophilic leukocytosis and elevated serum amyloid A. Definite diagnoses are based on genetic investigations or specific signs and symptoms. In most cases, the therapy of choice is blocking interleukin 1; several s. c. compounds are available for this purpose, e. g., anakinra, canakinumab, and rilonacept. The most important long-term sequela of an untreated autoinflammatory syndrome is amyloidosis (heart, kidney).

### Keywords

Autoinflammation · Inflammasome · Inborn immune system · Serum amyloid A · Fever

rameter wie beschleunigte Blutsenkung, erhöhtes CRP, neutrophile Leukozytose, erhöhtes Serum-Amyloid-A (SAA) sowie Interleukin 6; Interleukin 1 selbst ist einer verlässlichen Messung nur schwer zugänglich. Beweisend für ein autoinflam-

matorisches Syndrom ist jedoch letztlich – oft – nur der genetische *Nachweis einer Mutation* (Sanger-Sequencing, „whole-exome/genome sequencing“) bzw. im Falle des Mevalonatkinase-Stoffwechsels der Nachweis des Enzymmangels.



**Tab. 2** Autoinflammatorische Syndrome sowie deren kausale Mutationen, Vererbungsmodus und klinische Spezifika

Syndrom	Gen	Vererbung	Wichtige klinische Spezifika
FMF	<i>MEFV</i>	ar (ad)	Pseudoerysipiele
CAPS – FCAS	<i>NLRP3</i>	ad	Kälteurtikaria, Schwitzen
CAPS – MWS	<i>NLRP3</i>	ad	Innenohrschwerhörigkeit
CAPS – NOMID/CINCA	<i>NLRP3</i>	ad	Makulopapulöses Exanthem, aseptische Meningitis, degenerative Arthropathien
TRAPS	<i>TNFRSF1A</i>	ad	Periorbitale Ödeme, Erytheme, schmerzhafte Faszitiden, Konjunktivitis und Abdominalschmerz
Schnitzler-Syndrom	?	?	Erkrankungsgipfel um das 50. Lebensjahr, monoklonale Gammopathie (IgM), begleitende lymphoproliferative Erkrankung
Morbus Still	?	?	Lachsfarbene flüchtige abendliche Exantheme, exzessiv erhöhtes Ferritin, Pharyngitis
Mevalonatkinase: Hyper-Ig-D-Syndrom	<i>MVK</i>	ar	Morbiliformes Exanthemen, enorale Aphthen und (schmerzhafte) Lymphknotenschwellungen, Bauchschmerz, Erbrechen und Diarrhoe
Mevalonatkinase: Mevalonat-Azidurie	<i>MVK</i>	ar	Morbiliformes Exanthemen, enorale Aphthen und (schmerzhafte) Lymphknotenschwellungen, Ataxie, mentale Retardierung
DIRA	<i>IL1RN</i>	ar	Pustulöses Exanthem, kein Fieber
DITRA	<i>IL36RN</i>	?	Pustulöses Exanthem, Fieber
PAPA-Syndrom	<i>PSTPIP1</i> (= <i>CD2BP1</i> )	ad (ar)	Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne
PASH-Syndrom	?	?	Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis
PAPASH-Syndrom	?	?	Pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis

**CAPS** Cryopyrin-assoziiertes periodisches Syndrom; **CINCA** „chronic infantile neurological cutaneous articular“; **DIRA** „deficiency of interleukin-1 receptor antagonist“; **DITRA** „deficiency of interleukin-36 receptor antagonist“; **FCAS** „familial cold autoinflammatory syndrome“; **FMF** familiäres Mittelmeerfieber; **NOMID** „neonatal onset multisystem inflammatory disease“; **PAPASH** pyogene Arthritis, Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis; **PASH** Pyoderma gangraenosum, Akne und suppurative Hidradenitis; **TRAPS** TNF-Rezeptor-assoziiertes periodisches Syndrom; **MWS** Muckle-Wells-Syndrom

In manchen Fällen können auch bei eindeutiger Konstellation genetische Tests ohne Ergebnis bleiben. Hier ist dann auch eine Therapie ohne beweisende Genetik gerechtfertigt, wie sie ja auch bei jenen autoinflammatorischen Syndromen ohne derzeit nachweisbare Mutation, z. B. Morbus Still oder Schnitzler-Syndrom, erfolgt.

Hervorgehoben sei nochmals die *Amyloidose (Typ AA)* als die am meisten gefürchtetste Konsequenz einer nicht erfolgten Behandlung (Herz, Niere).

## Therapie

*Therapeutisch* ist meist (auch bei den pustulierenden Syndromen) eine Blockade von Interleukin 1 sinnvoll. Hierfür stehen die jeweils *subkutan* zu verabreichenden Substanzen wie *Anakinra* (Anti-Interleukin-1-Rezeptor-Antikörper; täglich), *Canakinumab* (Anti-Interleukin-1 $\beta$ -Antikörper; alle 8 Wochen) und *Rilonacept* (Fusionsprotein aus IL1-Rezeptor und IL1-Rezeptor-akzessorischem Protein, gekoppelt an ein FC-Fragment; wöchentlich) zur Verfügung. Bei sehr schweren Krankheitsbildern (z. B. NOMID/CINCA) müssen diese u. U.

weit höher als normal üblich dosiert werden. Spezifische Therapeutika, welche bei autoinflammatorischen Erkrankungen Verwendung finden, sind beispielsweise Colchizin (FMF) und Etanercept (TRAPS). Es gibt noch keine gesicherte erfolgreiche Therapie der MVA. Beim HIDS erwiesen sich Simvastatin, ein Inhibitor der HMG-CoA-Reduktase, und Anakinra als hilfreich.

## Korrespondenzadresse



© Privat

### Dr. P. M. Heil

Abteilung für Immundefizienz und infektiöse Hautkrankheiten, Universitätsklinik für Dermatologie, Medizinische Universität Wien und Vienna Center for Rare and Undiagnosed Diseases (Vienna CeRUD) Wien, Österreich  
peter.heil@meduniwien.ac.at

Open access funding provided by Medical University of Vienna.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** P.M. Heil gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine vom Autor durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

**Open Access** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Krause K et al (2012) How not to miss autoinflammatory diseases masquerading as urticaria. *Allergy* 67:1465–1474
2. Looock J et al (2010) Genetic predisposition (NLRP3 V198M mutation) for IL-1-mediated inflammation in a patient with Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 125:500–502
3. de Koning HD et al (2015) Myeloid lineage-restricted somatic mosaicism of NLRP3 mutations in patients with variant Schnitzler syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 135:561–564
4. Marrakchi S et al (2011) Interleukin-36-receptor antagonist deficiency and generalized pustular psoriasis. *NEJM* 365:620–628

Hier steht eine Anzeige.

